

双酚 A 与雌性小鼠青春期开始时间——低剂量暴露对发育的影响

Silke Schmidt

<https://doi.org/10.1289/EHP6574-zh>

内分泌干扰物，如塑化剂双酚 A (bisphenol A, BPA)，可能会扰乱人类青春期开始时间。^{1,2} 最近发表在《环境与健康展望》(Environmental Health Perspectives)³ 上的一项研究表明，即使是低剂量的 BPA 暴露也会加速雌性小鼠青春期开始时间，并确定了可能解释这一观察结果的潜在机制。

神经激肽 B (neurokinin B, NKB) 和 kisspeptins 家族等多肽是啮齿动物和人类青春期的重要调节因子。⁴ 在小鼠中，Kiss1 基因在两个相邻的、功能不同的下丘脑区域的神经元中被表达：第三脑室吻侧脑室周围区域 (rostral periventricular region of the third ventricle, RP3V) 和弓状核 (arcuate nucleus, ARC)。^{5,6} ARC 神经元也表达编码为 NKB 的 Tac2。⁷

作为下丘脑-垂体-性腺轴的一部分，Kiss1/NKB 系统控制促性腺激素释放激素的产生。这种分子开关刺激垂体分泌促性腺激素，调节精子和卵泡的产生。⁶ ARC 神经元可能在调节青春期中发挥更广泛的作用，而 RP3V 神经元也控制性成熟后的排卵期。^{4,8}

1890 年至 1960 年间欧洲和美国女孩月经的初潮平均年龄下降，营养状况的改善可能解释了部分原因。⁹ 然而，青春期开始时间的经年变化是复杂的。儿童肥胖可能解释了女孩乳房发育呈提前趋势的一些原因，¹⁰ 而在某些人群中，初潮年龄的分布已向较晚转变。⁹ 在男孩的青春期初期和末期也观察到类似的差异效应。¹ 这表明环境因素的影响，可能包括来自食品和饮料容器、玩具以及办公用品中的 BPA 暴露。^{11,12} BPA 能够破坏 kisspeptin 系统这一特性支持了这一假设。^{13,14}

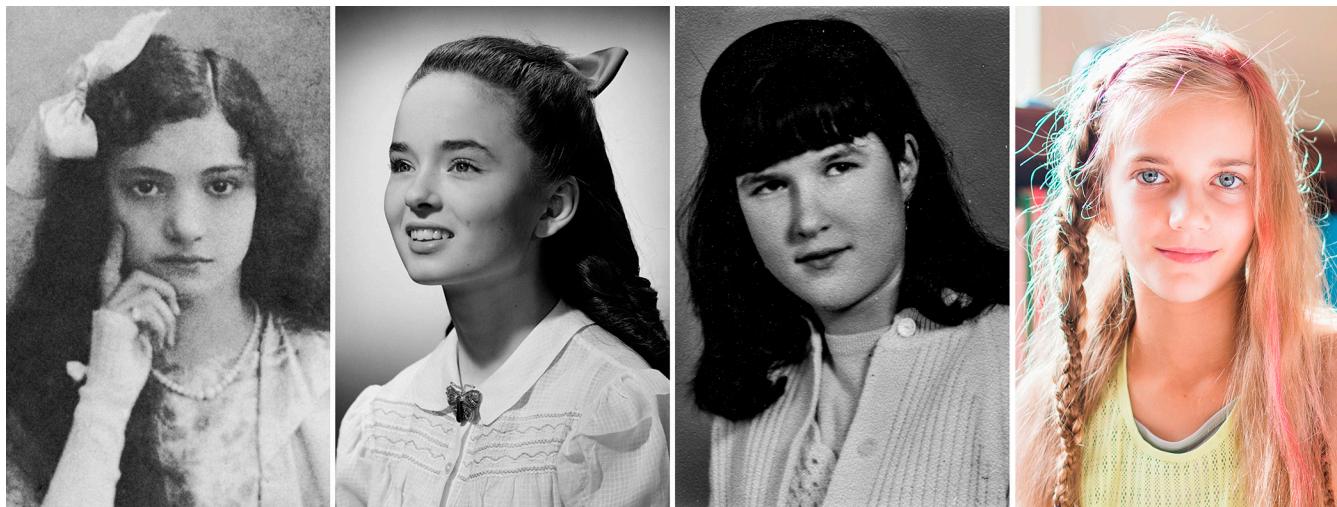
这项新研究是由西班牙科尔多瓦大学 (University of Córdoba) 的 Manuel Tena-Sempere 和意大利都灵大学 (University of Torino) 的 GianCarlo Panzica 共同指导的一项国际合作研究。“鉴于先前的研究结果，我们想研究围产期低剂量的 BPA 暴露对阴道口的影响，阴道开口是雌性小鼠青春期开始的一个表型标志。”Tena-Sempere 说道。“我们还想将这种表型效应与 Kiss1/NKB 系统在 mRNA 和蛋白质水平上的变化联系起来。”

在他们的研究中，研究小组将 4 组 10 只怀孕的小鼠暴露于溶媒组（对照组）或 3 种不同剂量的 BPA。所有口服 BPA 剂量（每天 5、10 和 40 μg/kg per day）均低于欧洲和美国监管机构规定的人体安全水平。研究人员从 40 只雌性的幼崽身上收集了阴道开口数据、多个时间点的血液和大脑样本，用于激素测量、基因表达和蛋白质分析。

与对照组相比，所有 3 个暴露组的阴道开口年龄明显早于对照组。与其他 BPA 研究类似，^{15,16} 最低和最高剂量暴露水平的结局相似，而中间剂量的影响则不太明显。

BPA 降低了促性腺激素的循环水平，并对两种神经元群体产生了不同的影响。尽管影响因年龄而有所不同，但这 3 种暴露水平都会导致 RP3V 的 kisspeptin 神经元增多，而 ARC 的 kisspeptin 免疫反应性降低。ARC 中也观察到 Kiss1 和 Tac2 基因表达水平降低。这些对性成熟的重要调节因子的独特影响可能解释了为什么 BPA 会提前青春期的一些表现而推迟其他的表现，Tena-Sempere 说道。

Panzica 注意到在生理条件下 RP3V 神经元对雌激素呈正反馈，而与 ARC 神经元则是负反馈。¹⁷ 潜在的机制可能与



自 19 世纪以来，女孩进入青春期的平均年龄越来越小，这在很大程度上是因为随着时间的推移健康和营养得到了改善。²⁰ 如今，环境因素，也许包括内分泌干扰物，可能会以复杂的方式影响青春期的开始。© iStockphoto/Shanina; © iStockphoto/George Marks; © iStockphoto/lcodacci; © iStockphoto/Alex Potemkin.

孕激素信号传导有关。¹⁸“目前的结果表明，这种敏感性的差异可能在发育早期就已建立，这可能解释了BPA对两个丘脑核的不同影响，”Panzica表示。

比利时列日大学(University of Liège)儿科内分泌学副教授Anne-Simone Parent认为，这项新研究具有多重优势。“BPA的剂量模拟了人类暴露，其综合分析表明Kiss1/NKB系统对内分泌干扰物的敏感度非常高，”Parent(没有参与这项研究)说道。“检测大脑区域特有的BPA效应是一项新贡献，也是青春期编码异常的潜在解释。”

Parent补充道，青春期开始时间的分布是人群层面上生殖健康的一个重要标志。对个体来说，青春期的扰乱可能会产生下游效应，比如发情周期不规则和成年后生育能力受损。¹⁹

北卡罗来纳州立大学的生物科学教授Heather Patisaul(没有参与该项研究)表示，这项研究提供了令人信服的证据，表明即使低剂量的BPA也可能对女孩的青春期产生重大影响。“对我而言，这变得越来越不可避免地显而易见，我们的环境正在改变人类的轨迹，包括性成熟的时间。”Patisaul说道。“这篇论文的一个关键优势在于它的机制视角，它很好地解决了‘为什么’的问题。”

Silke Schmidt, 博士，居住在威斯康辛州麦迪逊市，专门撰写有关科学、健康和环境的文章。

References

1. Parent A-S, Franssen D, Fudvoye J, Gérard A, Bourguignon J-P. 2015. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol* 38:12–36, PMID: 25592640, <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.12.004>.
2. López-Rodríguez D, Franssen D, Sevrin E, Gérard A, Balsat C, Blacher S, et al. 2019. Persistent vs transient alteration of folliculogenesis and estrous cycle after neonatal vs adult exposure to bisphenol A. *Endocrinology* 160(11):2558–2572, PMID: 31503316, <https://doi.org/10.1210/en.2019-00505>.
3. Ruiz-Pino F, Miceli D, Franssen D, Vazquez MJ, Farinetti A, Castellano JM, et al. 2019. Environmentally relevant perinatal exposures to bisphenol A disrupt postnatal Kiss1/NKB neuronal maturation and puberty onset in female mice. *Environ Health Perspect* 127(10):107011, PMID: 31652106, <https://doi.org/10.1289/EHP5570>.
4. Navarro VM, Tena-Sempere M. 2011. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility. *Nat Rev Endocrinol* 8(1):40–53, PMID: 21912400, <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.147>.
5. Clarkson J, d'Anglemont de Tassigny X, Colledge WH, Caraty A, Herbison AE. 2009. Distribution of kisspeptin neurones in the adult female mouse brain. *J Neuroendocrinol* 21(8):673–682, PMID: 19515163, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01892.x>.
6. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. 2012. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 92(3):1235–1316, PMID: 22811428, <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2010>.
7. Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL. 2010. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 151(8):3479–3489, PMID: 20501670, <https://doi.org/10.1210/en.2010-0022>.
8. Herbison AE. 2016. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol* 12(8):452–466, PMID: 27199290, <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.70>.
9. Fudvoye J, Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Parent A-S. 2019. Endocrine disruptors and possible contribution to pubertal changes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 33(3):101300, PMID: 31401055, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101300>.
10. Akslaade L, Juul A, Olsen LW, Sørensen TIA. 2009. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS One* 4(12):e8450, PMID: 20041184, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008450>.
11. Parent A-S, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Bourguignon J-P. 2016. Current changes in pubertal timing: revised vision in relation with environmental factors including endocrine disruptors. *Endocr Dev* 29:174–184, PMID: 26680578, <https://doi.org/10.1159/000438885>.
12. Castellano JM, Tena-Sempere M. 2016. Animal modeling of early programming and disruption of pubertal maturation. *Endocr Dev* 29:87–121, PMID: 26680574, <https://doi.org/10.1159/000438877>.
13. Patisaul HB. 2013. Effects of environmental endocrine disruptors and phytoestrogens on the kisspeptin system. *Adv Exp Med Biol* 784:455–479, PMID: 23550019, https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6199-9_21.
14. Mueller JK, Heger S. 2014. Endocrine disrupting chemicals affect the gonadotropin releasing hormone neuronal network. *Reprod Toxicol* 44:73–84, PMID: 24211603, <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.10.011>.
15. Liang Q, Gao X, Chen Y, Hong K, Wang H-S. 2014. Cellular mechanism of the non-monotonic dose response of bisphenol A in rat cardiac myocytes. *Environ Health Perspect* 122(6):601–608, PMID: 24569941, <https://doi.org/10.1289/ehp.1307491>.
16. Prins GS, Patisaul HB, Belcher SM, Vandenberg LN. 2019. CLARITY-BPA academic laboratory studies identify consistent low-dose bisphenol A effects on multiple organ systems. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 125(suppl 3):14–31, PMID: 30207065, <https://doi.org/10.1111/bcpt.13125>.
17. García-Galiano D, Pinilla L, Tena-Sempere M. 2012. Sex steroids and the control of the Kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions. *J Neuroendocrinol* 24(1):22–33, PMID: 21951227, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02230.x>.
18. Marraudina M, Martini M, Trova S, Farinetti A, Ponti G, Gotti S, et al. 2018. Kisspeptin system in ovariectomized mice: estradiol and progesterone regulation. *Brain Res* 1688:8–14, PMID: 29555237, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.014>.
19. Abreu AP, Kaiser UB. 2016. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(3):254–264, PMID: 26852256, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00418-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00418-0).
20. Lee Y, Styne D. 2013. Influences on the onset and tempo of puberty in human beings and implications for adolescent psychological development. *Horm Behav* 64(2):250–261, PMID: 23998669, <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.03.014>.